

特集1：生活習慣と中高年期における疾病の予防

循環器疾患の予防と生活習慣

佐田 政 隆

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座循環器内科学分野

(平成21年10月30日受付)

(平成21年11月6日受理)

はじめに

脂質異常症，高血圧，糖尿病という生活習慣病を管理する目的は，心筋梗塞や脳梗塞などの心血管イベントの発症を予防することにある。合併症を予防するために，コレステロール値や血圧，血糖をどの程度に管理すればよいかに関してガイドランが発表されている。本稿では，生活習慣病の最も重要な合併症のひとつである動脈硬化症の病態に関する最新の知見を紹介し，循環器疾患予防のための生活習慣病対策について考察したい。

心筋梗塞の発症機序

従来，心筋梗塞は動脈硬化によって高度に狭窄した病変が閉塞することで生じると考えられていた（図1）。しかし，最近の虚血性心疾患診療の進歩により，半数以上の心筋梗塞は内腔の有意狭窄を伴わず虚血を引き起こさないような軽度の病変が原因として生じていることが明らかとなった（図2）¹⁾。また，画像診断技術の進歩により，ヒトの動脈硬化病変は当初外側に広がり（ポジティブリモデリング）血管内腔の血流が保たれるため症状が出にくいことも報告されている（図3）^{1,2)}。つまり，急性心筋梗塞や不安定狭心症といった急性冠症候群の多くは，無症状のうちに進行して動脈硬化病変に破裂やびらんが生じ，急性血栓性閉塞を引き起こすことによって生じる³⁾。そのため，イベントを未然に防ぐためには，破綻しそうな不安定プラークを検出しなければならない（図4）。しかし，画像診断，血液マーカーで正確に予想することが困難であるのが現状である。そのため，安定プラークが不安定化する機序を理解して，それを防ぐための生活習慣病の管理をすることが重要になる。

ヒト動脈硬化の進展と生活習慣病

最近の血管内超音波検査⁴⁾や剖検の所見によると⁵⁾，ヒト冠動脈の硬化は従来考えられていた以上に早期から始まっており，無症状のうちに進行していくことがわかっている（図5）。また，冠動脈危険因子が重なると動脈硬化病変は相乗的に増加していくことも明らかになっている（図6）。

フラミンガム研究や久山町研究といった疫学研究から，脂質異常症，高血圧，耐糖能異常・糖尿病，喫煙といった危険因子が重なると相乗的に虚血性心疾患の発生頻度が増加するのとは一致している（図7）。つまり，無症状のうちに，冠危険因子の重積によって病変が進展していき，将来の循環器疾患の下地を形成していることがよくわかる。無症状のうちから冠動脈危険因子のコントロールを行わないと不可逆的な変化が血管に形成されてしまう。

循環器疾患予防のための血圧管理

高血圧は，わが国で最も症例の多い生活習慣病である。患者は，約4,000万人にのぼり，日本人の三人に一人は高血圧といわれている。血圧水準が高いほど，脳卒中，心筋梗塞，心疾患，慢性腎臓病などの罹患率および死亡率は高い（図8）。高血圧の影響は脳卒中により特異的である。国民の平均値として，収縮期血圧水準が2 mmHg低下すれば，脳卒中罹患率は約6%，虚血性心疾患は約5%減少すると推計される。減塩を含めた国民の血圧低下を促す環境整備が求められる。日本高血圧学会の2009年のガイドラインでは，脳心血管イベント抑制のために厳格な血圧管理が必要であることが強調されている。特に，高リスクである心筋梗塞罹患患者，慢性腎

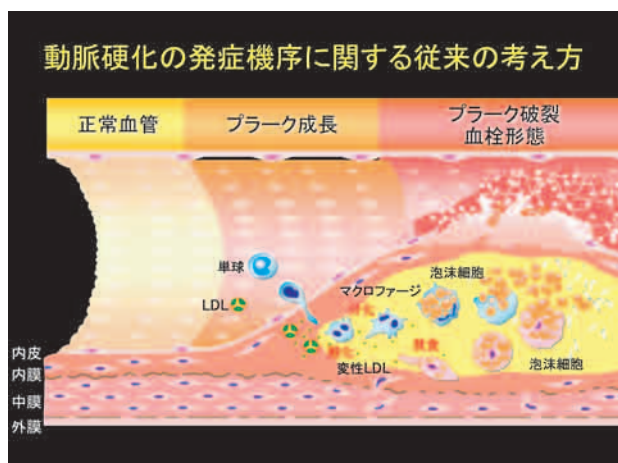
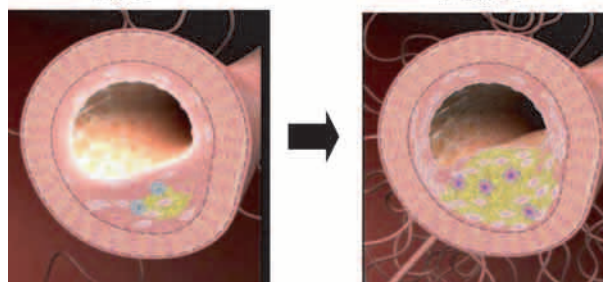


図1 動脈硬化の発症に関する従来の考え方

プラークはどのようにして不安定化するのか？
安定 → 不安定



- ⇒ 機序は？
- ⇒ 診断法は？（血液マーカー、イメージング）
- ⇒ 予防法は？

図4 プラークの不安定化を予測することは現在の医学水準では難しい。

急性心筋梗塞の半数以上は
50%以下の軽度狭窄病変から突然発症する

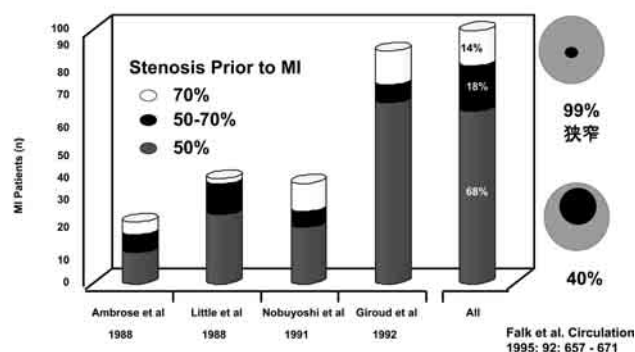


図2 急性心筋梗塞の半数以上は50%以下の軽度狭窄病変から突然発症する。

若年者の大部分で動脈硬化性病変は認められる

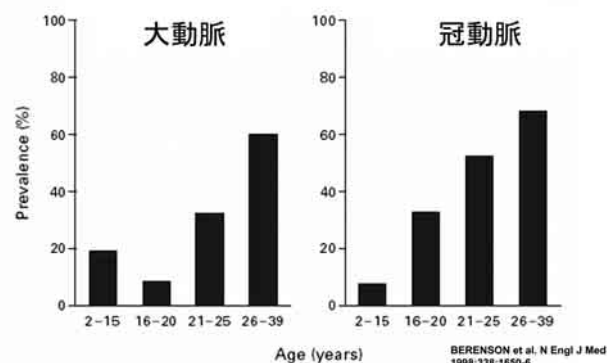


図5 病理解剖で観察すると、ヒト冠動脈では早期から動脈硬化が始まっていることがわかる。（文献5から）

内腔狭窄がなくても動脈硬化は進展している



図3 内腔狭窄がなくても動脈硬化は進展している。

危険因子が重なるにつれ、動脈硬化は進展していく

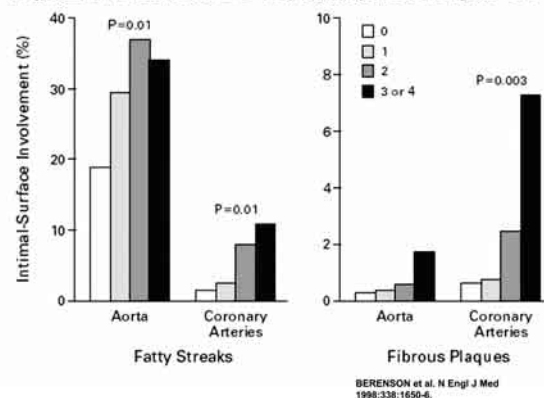


図6 生前の冠危険因子が集積するほど、病理的動脈硬化が進展することがわかる。（文献5から）

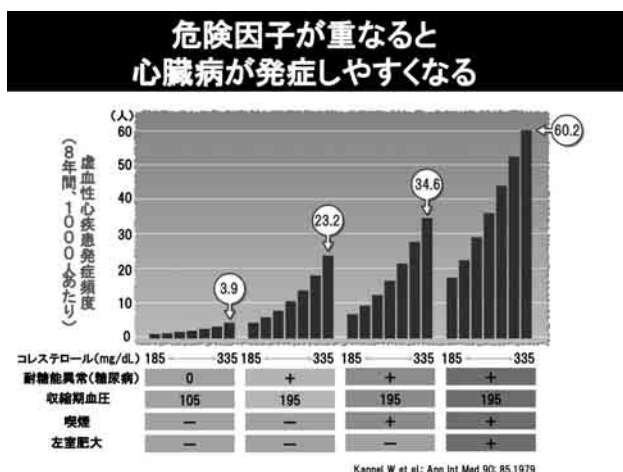


図7 冠危険因子が重なると、心臓病が発症しやすくなること、フラミンガム研究などから明らかにされてきた。

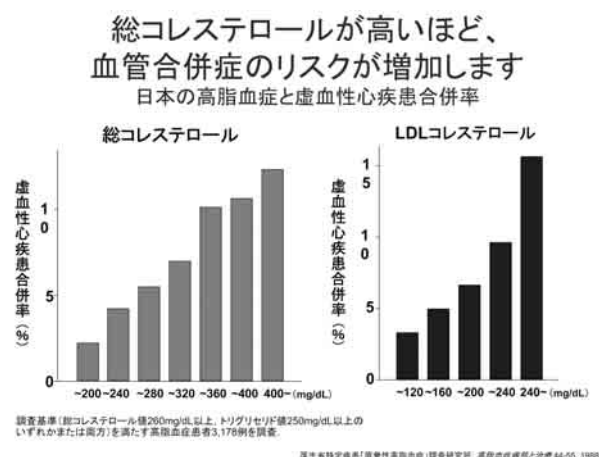


図10 総コレステロールやLDLコレステロールが高いほど、虚血性心疾患の合併頻度が増加する。

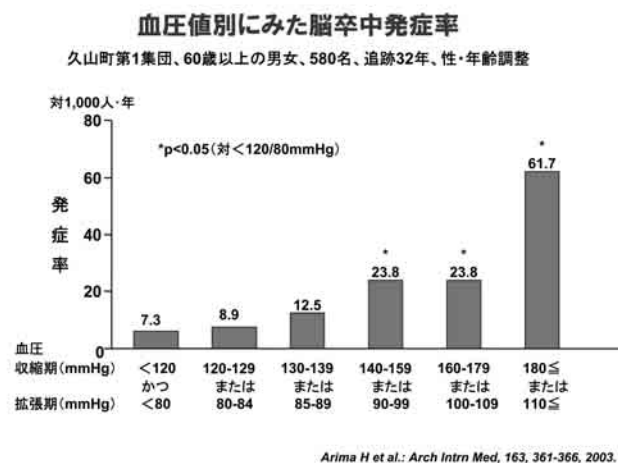


図8 日本人では血圧と脳卒中の発症率との間に正の相関があることが確認されています。

血圧測定と臨床評価 JSH2009

降圧目標(mmHg)

	診察室血圧	家庭血圧
若年者・中年者	130/85未満	125/80未満
高齢者	140/90未満	135/85未満
糖尿病患者 CKD患者 心筋梗塞後患者	130/80未満	125/75未満
脳血管障害患者	140/90未満	135/85未満

図9 JSH2009で推奨される降圧目標値。高リスクである心筋梗塞罹患患者、慢性腎臓病患者、糖尿病患者では130/80以下の降圧が推奨されている。

臓病患者、糖尿病患者では130/80以下の降圧が推奨されている(図9)。

循環器疾患予防のための脂質管理

今までの国内外での疫学調査から、総コレステロール値、LDLコレステロールが高いほど虚血性心疾患の合併頻度が増加することは明らかである(図10)。また、HDLコレステロールが低値であると冠動脈疾患の合併頻度は増加する(図11)。2007年の動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、他の冠危険因子の数からリスクを層別化し、それぞれのカテゴリーでLDLコレステロールの目標値が設定されている(図12)。

HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は効果的な高脂血症治療薬であり世界で最も多く処方されている薬物の一つである。その作用機序は肝臓におけるコレステロールの生合成の阻害にある。スタチンは血清コレステロールレベルを低下させることにより心血管イベントを減少させることが、多くの大規模臨床試験によって証明されている。一方、投与前の血清コレステロール値が低い患者においてもスタチンが心血管系イベントの発症を抑制することが報告されている。この効果を説明するため、脂質低下効果を介さないスタチンの多面的薬理作用(プレイオトロピック効果)が提唱され、それを裏付ける基礎的、臨床的研究報告が数多くなされるようになった。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007

血清脂質と冠動脈疾患の発症頻度

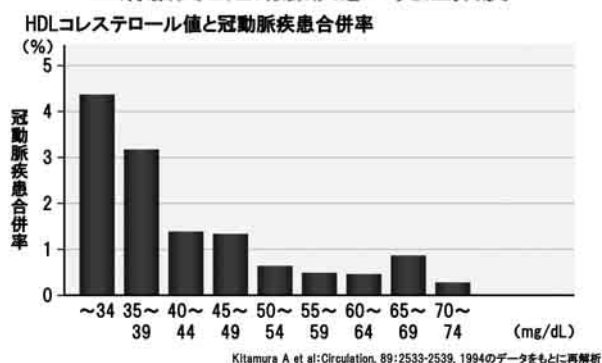


図11 HDL コレステロールが低いほど、虚血性心疾患の合併頻度が増加する。

リスク別脂質管理目標値

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dL)		
		LDL-C以外の主要危険因子*	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を考慮する	I (低リスク群)	0	<160	≥40	<150
	II (中リスク群)	1~2	<140		
	III (高リスク群)	3以上	<120		
二次予防 生活習慣の改善とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往		<100		

脂質管理と同時に他の危険因子(喫煙、高血圧や糖尿病の治療など)を是正する必要がある。

*LDL-C値以外の主要危険因子: 加齢(男性≥45歳、女性≥55歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能以上を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-C血症(<40mg/dL)、糖尿病、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリーIIIとする。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版

図12 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007で推奨されるリスク別脂質管理目標値

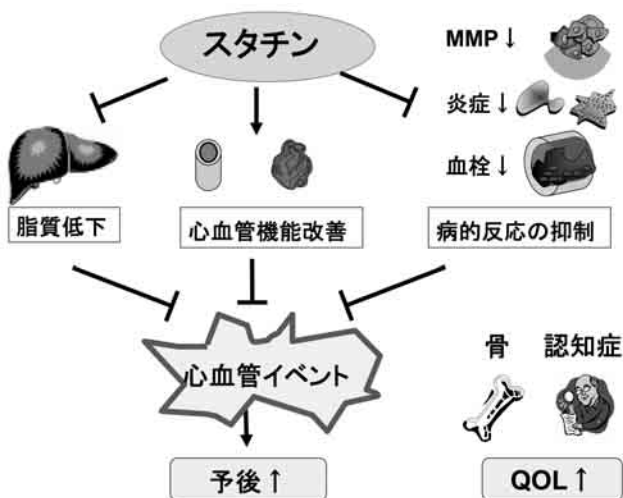


図13 スタチンの多面的作用

た。その代表的なものとしては、血管内皮機能の改善、亢進した凝固機能の改善、炎症反応の抑制、動脈硬化プラークの安定化、骨の増強、炎症反応の抑制などが挙げられる(図13)。また、スタチンの前投与が心筋梗塞や脳梗塞の領域を縮小させ、虚血領域への側副血行路の発達を増強させることがわれわれのグループを含めていくつかの研究室から報告された。一方、スタチンは癌や糖尿病性網膜症、動脈硬化に関連した、生体にとって好ましくない血管新生を増強する作用は臨床的にも実験的にも認められない⁶⁾。スタチンは安全性が高く効果的な薬物である。

循環器疾患予防のための血糖管理

冠動脈疾患で入院する症例の3分の2は、糖尿病もしくは、耐糖能異常があると報告されている。高血糖ならびにインスリン抵抗性が動脈硬化の過程を促進していることが明らかである。科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第2版によると、大血管病予防のためには、低血糖をおこさないようにHbA1C 5.8%以下かつ、食後高血糖の予防を目指す厳格な血糖管理が重要である(図14)。また、糖尿病患者の心血管イベントには、HbA1Cばかりでなく、LDL-コレステロール高値、HDL-コ

低血糖を起こさずに HbA1c 5.8%未満を目指す

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン「改訂第2版」 5.経口血糖降下薬による治療 ③血糖コントロールの目標

- 細小血管症の発症・進展抑制の観点からはHbA1c 6.5%未満を目指す。
- 大血管症の発症・進展抑制の観点からはHbA1cの正常化、かつ食後高血糖の是正を目指す。
- 具体的には低血糖が起こらないことを確認しながらHbA1c 5.8%未満を目指す。

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第2版.p44.

図14 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第2版で提唱されている血糖コントロール目標

レステロール低値，喫煙などの合併が大きく関与していることが報告されており，総合的な生活習慣病管理が重要であると考えられる。

おわりに

最近，メタボリック症候群と総称されるように，一人の患者において高血圧，脂質異常症，糖尿病，肥満などが同時にみられることが問題となっている。その基盤には，運動不足，過食が存在しており，治療においては生活習慣の改善が一番重要であることは間違いない。しかし，現代社会において，完全な生活習慣の改善は極めて困難である。高リスク症例の合併症予防のためには，多剤を用いても危険因子を厳格にコントロールすることが不可欠であると考えられる。

文 献

- 1) Falk, E., Shah, P. K., Fuster, V.: Coronary plaque disruption. *Circulation*, **92** : 657-671, 1995
- 2) Libby, P.: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, **104** : 365-372, 2001
- 3) Kisanuki, A., Asada, Y., Sato, Y., Marutsuka, K., *et al.*: Coronary atherosclerosis in youths in Kyushu Island, Japan: histological findings and stenosis. *J. Atheroscler Thromb.*, **6** : 55-59, 2000
- 4) Tuzcu, E. M., Kapadia, S. R., Tutar, E., Ziada, K. M., *et al.*: High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*, **103** : 2705-2710, 2001
- 5) Berenson, G. S., Srinivasan, S. R., Bao, W., Newman, W. P. 3rd., *et al.*: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N. Engl. J. Med.*, **338** : 1650-1656, 1998
- 6) Sata, M., Nishimatsu, H., Osuga, J., Tanaka, K., *et al.*: Statins augment collateral growth in response to ischemia but they do not promote cancer and atherosclerosis. *Hypertension*, **43** : 1214-1220, 2004

Lifestyle modification to prevent cardiovascular diseases

Masataka Sata

Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recent evidence suggests that acute coronary syndrome (ACS) results from plaque rupture in most of the cases. Vulnerable plaques are characterized by thinning of fibrous cap, increased lipid content, decreased smooth muscle cell content, and enhanced infiltration of inflammatory cells. Coronary risk factors such as hypertension, dyslipidemia, diabetes, and smoking, promote these processes, which result in cardiovascular complications. Rigorous control of lifestyle-related diseases is important for the prevention of cardiovascular diseases.

However, the molecular mechanism of plaque destabilization is not fully understood. Thus, there is no established method to predict and prevent ACS. We have been studying the pathogenesis of plaque progression and destabilization using animal models and clinical specimen.

In this symposium, I will present our recent findings on the molecular mechanism of plaque rupture and discuss effective strategies to diagnose and prevent ACS.

Key words : atherosclerosis, hypertension, dyslipidemia, diabetes, lifestyle